

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Oktober 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/097197 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 47/32**,
47/48, C08F 220/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003493

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. April 2005 (02.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 016 685.4 5. April 2004 (05.04.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SIOL, Werner**
[DE/DE]; Goerdelerweg 17, 64297 Darmstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: POLYMER PARTICLES CONTAINING ACTIVE AGENTS

(54) Bezeichnung: WIRKSTOFFHALTIGE POLYMERTeilCHEN

(57) Abstract: The invention relates to polymer particles containing active agents, comprising a vinyl polymer of 10- 80 wt. % of monomers comprising amino and/or carboxyl groups, insoluble in a part of the pH range from 0- 10 and soluble in another part range, characterised in that said polymer particles, containing active agents, comprise 3- 1000 parts of active agent per part of vinyl polymer, with a particle size in the range 20nm - 8µm and the vinyl polymer is made up of > 50 wt. % of polymers with a molecular weight of < 100,000 Daltons.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Polymerteilchen, enthaltend ein Vinylpolymerisat aus 10- 80 Gew% Amino- und/oder Carboxylgruppen enthaltenden Monomeren, das in einem Teil des pH- Bereichs von 0- 10 unlöslich ist und in einem anderen Teilbereich löslich ist, dadurch gekennzeichnet, dass diese wirkstoffhaltigen Polymerteilchen pro Teil Vinylpolymerisat 3- 1000 Teile Wirkstoff enthalten, eine Teilchengröße im Bereich 20nm - 8µm aufweisen und das Vinylpolymerisat zu > 50 Gew% aus Polymeren mit einem Molekulargewicht < 100.000 Daltons aufgebaut ist.

WO 2005/097197 A1

Wirkstoffhaltige Polymerteilchen

Beschreibung

5 Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Polymerteilchen im Größenbereich von 20nm bis 8µm, die in einem Teil des Bereichs von pH 0- 10 wasserunlöslich und in einem anderen Teilbereich löslich sind.

10

Stand der Technik

Die Synthese von Kunststoffteilchen durch Emulsionspolymerisation hat einen hohen Stand erreicht. So werden Polymerteilchen mit aktivierten Oberflächen in der Immun-
15 diagnostik eingesetzt (z.B. DE 31 16 995). Besonders einheitliche, 10µm große Teilchen als Eichstandards sind das erste kommerziell im Weltraum hergestellte Produkt (siehe Vanderhoff et al. US 5 106 903), Ugelstad beschreibt niedermolekulare Kunststoffteilchen aus beispielsweise PVC oder Polystyrol, die das 500fache ihres Eigenvolumens an Quellmitteln aufnehmen können (DE 2751867). Diese Teilchen können
20 auch mit Wirkstoffen, z.B. Pflanzenschutzmitteln angequollen werden.

Impfstoffe auf der Basis von Styrol/ Acrylatteilchen werden in US 4225581 beschrieben. Mit speziellen Nanopartikeln läßt sich sogar die Blut- Hirn- Schranke überwinden (US 6 117 454).

Nachteil dieser Wirkstoffteilchen ist der Umstand, daß die Partikelträger nicht resorbierbar sind. Eine Ausnahme wird in einer neueren Patentanmeldung berichtet
25 (P 103 53 989.1, noch unveröffentlicht). Darin wird berichtet, daß Kunststoffpartikel im Größenbereich 0,01- 20µm, die spezielle Oligoester der Glykolsäure und Milchsäure mit (Meth)acrylatendgruppen enthalten, den Anforderungen an bioresorbierbare Wirkstoffträger genügen.

Derartige Teilchen sind zunächst in Wasser unlöslich. Nach Hydrolyse beispielsweise der Milchsäureestergruppen zerfallen diese Teilchen jedoch in wasserlösliche Bestandteile.

Besonderes Interesse haben Emulsionspolymerisate als Überzugsmittel für Arzneimittel gefunden (DE 2135073). Je nachdem, ob diese Emulsionspolymerisate Carboxylgruppen oder Aminogruppen enthalten, lassen sich damit magensaftresistente,
35 darmsaftlösliche oder magensaftlösliche Dragierlacke realisieren.

Dabei werden die Emulsionspolymerisate direkt oder als redispersierbare Pulver eingesetzt (DE 3208791).

Inzwischen finden derartige, funktionelle Acrylatdispersionen auch als dermales therapeutisches System Anwendung (DE 4310012). Auch werden Mikropartikel aus einem
40 Koagulat aus Polymerdispersion und Wirkstoff beschrieben (DE 4328069)

Aufgabe und Lösung

- Während aminogruppenhaltige (d.h. magensaftlösliche) oder carboxylgruppenhaltige (d.h. darmsaftlösliche) Emulsionspolymerisate als Dragierfilm (also im Teilchenverbund) breite Anwendung finden, kommen diese Emulsionspolymerisate als wässrige Dispersion, d.h. als Einzelteilchen, als Wirkstoffträger im allgemeinen nicht zum Einsatz. Hier setzt man eher auf Liposomen als Träger für Arzneimittel.
- Nach wie vor fehlt es an einer einfachen technischen Lösung zur gezielten Freisetzung von flüssigen Wirkstoffen oder Dispersionen.
- Es wurde nun gefunden, dass wirkstoffhaltige Polymerteilchen in einem Größenbereich von 20nm bis 8µm, enthaltend 3 bis 1000 Teile Wirkstoff und 1 Teil Vinylpolymerisat aus 10- 80 Gew.% Amino- und/oder Carboxylgruppen enthaltenden Monomeren, das in einem Teil des pH- Bereichs von 0- 10 unlöslich ist und in einem anderen Teilbereich löslich ist, das zu > 50 Gew% aus Polymeren mit einem Molekulargewicht < 100.000 Daltons besteht, bestens als partikuläre Wirkstoffträger geeignet sind. Dabei sind Vinylpolymere mit einem Molekulargewicht < 20.000 oder < 5.000 besonders bevorzugt.
- Technisch interessant sind speziell solche wirkstoffhaltigen Polymerteilchen, die zu >60Gew% oder gänzlich aus den oben genannten Vinylpolymeren und Wirkstoffen aufgebaut sind.
- Bevorzugt sind insbesondere wirkstoffhaltige Polymerteilchen deren Polymerkomponente aus
- A) 20- 90 Gew% Alkylester der Acryl- und/oder Methacrylsäure,
 - B) 80- 10 Gew.% Monomeren mit Carboxylgruppen und/oder Aminogruppen,
 - C) 0- 40 Gew% weiteren, mit A) und B) copolymerisierbaren Monomeren besteht.
- Als A) Alkylester sind Ester mit 1- 8 C-Atomen im Alkylrest, insbesondere Methyl- und Ethylacrylat und -methacrylat zu nennen.
- Geeignete Säuremonomere B) sind Acrylsäure und insbesondere Methacrylsäure. Weitere Säuremonomere sind Malein- Fumar- und Itakonsäure und Halbester dieser Säuren.
- Geeignete Monomere B) mit Aminogruppen sind z. B. Vinylimidazol, Monoalkylamino- bzw. Dialkylaminoalkylester oder -alkylamide von polymerisierbaren Carbonsäuren, z.B. Dimethylaminoethylmethacrylat.
- Als Monomere C) kommen ganz allgemein Vinylmonomere in Betracht, z.B. Hydroxyethylmethacrylat oder Styrol.
- Im allgemeinen werden die Polymerteilchen entweder nur basische oder nur saure Monomere B) enthalten.
- Das Mengenverhältnis der Monomeren A), B) und C) richtet sich nach den Erfordernissen der Freisetzung der Wirkstoffe.

3

Besonderes Interesse finden wirkstoffhaltige Teilchen, deren Polymerkomponenten nur aus Monomeren A) und B) bestehen.

Interessant sind z.B. Polymerkomponenten aus 50 Gew% Ethylacrylat und 50 Gew% Methacrylsäure. Besonders interessant sind wirkstoffhaltige Polymerteilchen, deren

5 Polymerkomponente nur aus Methacrylatmonomeren besteht, z.B. aus 40- 80 Gew% Methylmethacrylat und 60- 20Gew% Methacrylsäure.

Es sei hier bereits darauf hingewiesen, dass das Löslichkeitsverhalten der mit Wirkstoff beladenen Polymerteilchen ganz wesentlich von der Hydrophobie des Wirkstoffs und seiner funktionellen Gruppen abhängt. Dies ergibt sich bereits einfach aus dem Men-

10 genverhältnis Wirkstoff/ Polymerteilchen.

Im allgemeinen bestehen diese wirkstoffhaltigen Polymerteilchen aus 1 Teil pH- sensitives Polymer und 3- 1000 Teilen Wirkstoff. D.h. die hier zum Einsatz kommenden Polymerteilchen können bis zum 1.000fachen ihres Eigengewichtes an Wirkstoff aufnehmen.

15 Besonders interessant ist ein Gewichtsverhältnis von Polymerteilchen zu Wirkstoff im Bereich 1: 3 bis 1: 500, wobei der Bereich 1: 5 bis

1: 300 und insbesondere 1: 10 bis 1: 200 bevorzugt ist.

Bei flüssigen Wirkstoffen stellt der Wirkstoff ein Lösungsmittel oder Weichmachungsmittel für die Polymerteilchen dar. Dies führt dazu, dass sich in bestimmten Fällen die

20 wirkstoffhaltigen Teilchen bei einer pH- Änderung schneller im Wasser lösen als die Polymerteilchen ohne Wirkstoff.

Durchführung der Erfindung

25 Die Synthese der Polymerteilchen erfolgt im allgemeinen durch Emulsionspolymerisation nach dem Zulaufverfahren, wie sie beispielsweise in DE 2135073 beschrieben wird.

Dabei wird die Größe der Teilchen am einfachsten durch die Menge des vorgelegten Emulgators gesteuert.

30 Auf diesem Wege sind Polymerteilchen im Bereich 20nm- 500nm zugänglich.

Größere Teilchen lassen sich nach dem Saatlatexverfahren realisieren (siehe Beispiel 2).

Carboxylgruppenhaltige Emulsionspolymerisate werden in der Regel mit anionischen Emulgatoren, wie z.B. Natriumlaurylsulfat, hergestellt, aminogruppenhaltige Polymere mit kationischen oder nichtionischen Tensiden, wie z.B. oxethylierten Fettalkoholen.

35 Im allgemeinen wird die Polymerisation unter Inertgas z.B. Stickstoff durchgeführt.

Als Initiatoren kommen die bei Emulsionspolymerisationen verwendeten Systeme zum Einsatz, wie Ammoniumperoxodisulfat oder das Natriumsalz der 4,4'-Dicyano-4,4'-

40 azovaleriansäure. Will man das Molekulargewicht der Polymeren durch die Menge des eingesetzten Initiators steuern, so können auch org. Peroxide wie z.B.

t.-Butylperpivalat im Zulauf mitverwendet werden.

Üblicherweise wird das Molekulargewicht der Polymeren jedoch mit Hilfe von Polymerisationsreglern wie Mercaptanen eingestellt. Hier sind Alkanthiole und insbesondere Ester der Thioglykolsäure oder Mercaptopropionsäure zu nennen, z.B. 2-Ethylhexylthioglykolat in Anteilen von 0,1- 10 Gew%, bevorzugt

5 0,3- 5 Gew%, bezogen auf den Polymerisatfeststoff.

Insbesondere beim Einsatz grösserer Anteile an Mercaptanen empfiehlt sich nach Abschluß der Polymerisation eine Desodorierung durch Entgasung bei reduziertem Druck.

Die Regelung des Molekulargewichtes der Polymeren ist für die Aufnahme großer Wirkstoffmengen von Bedeutung. Aus diesem Grunde sollte wenigstens ein Teil des Polymeren (z.B. wenigstens 50Gew% oder besser > 90Gew% ein Molekulargewicht < 100.000 Daltons aufweisen. Besser ist es, wenn das Molekulargewicht (Mw) < 30.000 oder bevorzugt < 20.000 Daltons ist. Besondere Vorteile erzielt man, wenn das Molekulargewicht im Bereich 1.000 bis 10.000 Daltons und besonders bevorzugt im Bereich 2.000 bis 8.000 Daltons liegt.

Interessanterweise bilden diese kurzkettigen Polymeren in Kombination mit den Wirkstoffen sehr stabile Teilchen, die beispielsweise als carboxylgruppenhaltige Teilchen im sauren Bereich, z.B. pH 2- 3, sehr stabil sind, während sie im neutralen bis alkalischen Bereich innerhalb von Sekunden oder Bruchteilen von Sekunden (je nach Größe und Wirkstoffgehalt der Teilchen) zerfallen.

U.U. ist die hohe Stabilität der wirkstoffhaltigen Polymerteilchen im unlöslichen pH-Bereich eine Frage der Osmose, die die Wirkstoffe als eine Art Lösungs- oder Verdünnungsmittel geradezu in die Teilchen zwingt.

Einmal gebildet, sind die Wirkstoffteilchen, z.B. als wässrige Dispersionen, bei gegebenem pH über Monate stabil. Sollten die Teilchen aufgrund ihrer Größe und einer von der wässrigen Phase abweichenden Dichte sedimentieren oder aufrahmen, können diese wirkstoffhaltigen Polymerteilchen durch kurzes Schütteln wieder dispergiert werden.

Hinsichtlich der Auswahl der Wirkstoffe gibt es kaum Begrenzungen. Unter Wirkstoffen sind im weitesten Sinne Arzneistoffe, Kosmetikwirkstoffe, UV-Schutzmittel, Parfümöle, Tierarzneimittel, ganz allgemein physiologische Wirkung entfaltende Stoffe zu verstehen. Insbesondere kommen als geeignete Wirkstoffe flüssige oder ölige Stoffe mit geringer Wasserlöslichkeit infrage. Besonderes Interesse verdienen Wirkstoffe, die eine Löslichkeit <50g/ L oder bevorzugt <10g/ L Wasser aufweisen. Feststoffe können bei erhöhter Temperatur oder in Gegenwart von Lösungsmitteln, z.B. Butylacetat, eingearbeitet werden.

In der Regel wird das Lösungsmittel nach erfolgter Einarbeitung des Wirkstoffs in die Polymerteilchen wieder entfernt (z.B. abdestilliert).

40 Besonders bei Wirkstoffen mit Amino- oder Säuregruppen ist darauf zu achten, dass die Polymerteilchen durch den Wirkstoff nicht in einen pH-Bereich gelangen, in dem sie sich auflösen. Nur mit Einschränkungen als Wirkstoffe geeignet sind hoch schmel-

zende Stoffe mit geringer Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln. Gegebenenfalls müssen die Teilchen durch zudosierten Emulgator stabilisiert werden. Im allgemeinen ist jedoch ein Zusatz von Emulgator nicht oder nur für die Einarbeitung der Wirkstoffe erforderlich.

- 5 Bei sehr hohen Wirkstoff/Polymer- Verhältnissen kann es von Vorteil sein, die Wasserphase durch geringe Mengen Puffer, z.B. im ppm-Bereich, in dem für die Teilchen unlöslichen pH- Bereich, bei carboxylgruppenhaltigen Polymerteilchen z. B. im Bereich pH 3- 4 zu puffern. In der Regel wird man jedoch keinen Puffer einsetzen.

10 Das Einarbeiten der Wirkstoffe in die Polymerteilchen erfolgt im allgemeinen in wässriger Dispersion.

Bei erhöhter Temperatur erfolgt die Einarbeitung bevorzugt in Rührapparaturen.

Das Einarbeiten von Flüssigkeiten bei Raumtemperatur kann durch einfaches Schütteln oder bevorzugt in Über-Kopf-Mischern erfolgen. Im allgemeinen wird nur langsam gerührt. Die Anwendung von großen Scherkräften (Turbomischer etc.) ist zu vermeiden.

- 15 Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die erfindungsgemäßen pH-sensitiven Polymer/ Wirkstoffkombinationen sehr stabil sind. So wird der Wirkstoff gewissermassen als osmotisches Verdünnungsmittel von den Polymerteilchen regelrecht aufgesogen.

20 Aus diesem Grunde können auch sehr feinteilige wirkstoffhaltige Polymerteilchen (Durchmesser z. B. 50nm) realisiert werden, die durch einfaches Zerteilen auch bei hohen Scherkräften ansonsten nicht zugänglich sind.

- In der Regel wird man die wirkstoffhaltigen Polymerteilchen direkt als wässrige Dispersionen einsetzen. Insbesondere bei festen Wirkstoffen ist es jedoch auch möglich, die wirkstoffhaltigen Polymerdispersionen beispielsweise zu gefriertrocknen, um so die feinen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen als Feststoff zu gewinnen, der dann in den verschiedenartigsten Rezepturen zur besonders schnellen Freisetzung von Wirkstoffen verwendet werden kann. In der Regel werden die wirkstoffhaltigen Polymerteilchen jedoch mit 0,25- 999 Teilen Wasser pro Teil wirkstoffhaltiger Polymerteilchen eingesetzt, d.h. als wässrige Dispersion mit einem Wassergehalt im Bereich 20- 99,9 Gew%, bevorzugt im Bereich 40- 95 Gew%. Gegebenenfalls werden Konservierungsstoffe wie z.B. Ethyl-p-hydroxybenzoat zugesetzt.

- 30 Wenn es auch einfach möglich ist, eine gegebenenfalls sedimentierte oder aufgerahmte wirkstoffhaltige Polymerdispersion durch Schütteln wieder zu homogenisieren, können auch von vornherein Massnahmen getroffen werden, das Sedimentieren oder Aufrahmen der Teilchen zu verhindern, z.B. durch Anpassen der Dichte der wirkstoffhaltigen Polymerteilchen an die Dichte der wässrigen Phase oder aber durch Erhöhen der Viskosität der Wasserphase durch wasserlösliche Verdickungsmittel.

- 40 Die Größe der wirkstoffhaltigen Polymerteilchen wird in erster Linie durch die Größe der Polymerteilchen und das Wirkstoff/ Polymer- Verhältnis bestimmt. So wird ein 100nm großes Polymerteilchen, das die 7fache Menge an Wirkstoff aufnimmt, seine

Masse ver 8- fachen. Dies bedeutet bei vergleichbarer Dichte von Wirkstoff und Polymerteilchen eine Verdopplung des Durchmessers auf 200nm. Entsprechend wird ein Teilchen (Durchmesser 100nm), das die 124fache Menge an Wirkstoff aufnimmt, entsprechend einem Anstieg der Gesamtmasse auf das 125fache, auf einen Durchmesser von 500nm vergrößert (siehe Beispiel 2).

Wie ausgeführt, können die pH- sensitiven, geregelten Polymerteilchen sogar das 1000fache ihres eigenen Volumens an Wirkstoff aufnehmen entsprechend einem Anstieg der Teilchengröße auf das 10fache.

Prinzipiell sind damit wirkstoffhaltige Polymerteilchen im Bereich 0,02- 20µm zugänglich,

wobei der Größenbereich 0,04- 12µm bevorzugt und der Bereich 0,05- 8µm besonders bevorzugt ist. Besonders günstige Wirkstoff/ Polymerverhältnisse lassen sich mit wirkstoffhaltigen Polymerteilchen im Bereich >2- < 8µm erzielen.

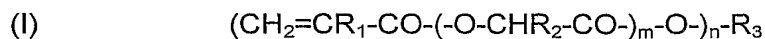
In der Regel sind die wirkstoffhaltigen Polymerteilchen kugelförmig mit einer glatten Oberfläche. Bevorzugt handelt es sich um nicht koagulierte, frei bewegliche Einzelteilchen, in denen der Wirkstoff homogen verteilt ist. Bevorzugt sind die Teilchen monodispers, d.h. >80Gew% aller Teilchen zeigen denselben Teilchendurchmesser.

Daneben ist es auch möglich, wirkstoffhaltige Polymerteilchen mit einer bimodalen oder multimodalen Teilchengrößenverteilung einzusetzen. Dies ist einerseits von Interesse, wenn man die Teilchen in wässriger Dispersion mit einem möglichst geringen Gehalt an Wasser zur Anwendung bringen möchte, andererseits bietet sich diese Möglichkeit an, wenn man in einer Dispersion unterschiedliche wirkstoffhaltige Polymerteilchen mit z.B. unterschiedlichen Freisetzungsbedingungen realisieren möchte.

Im allgemeinen ergibt sich mit diesen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen bei Erreichen des entsprechenden pH- Wertes, bei dem das Teilchen löslich ist, eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes.

Eine langsame Freisetzung der Wirkstoffe mit fortschreitender Hydrolyse von vernetzenden oder hydrophoben Gruppen, wie sie in der unveröffentlichten Patentanmeldung P 10353989.1 beschrieben wird, ist nicht erfindungsgemäß.

D.h. die erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen sind auch dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerteilchen einen Gehalt an < 1 Gew% an Monomeren der allgemeinen Formel



wobei R_1 und R_2 unabhängig von einander für H oder CH_3 stehen,

m für 1- 20 steht und

R_3 für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit 1- 18 Kohlenstoffatomen für $n=1$ bzw. für einen gegebenenfalls substituierten Alkylidenrest mit 2- 18 Kohlenstoffatomen für $n=2$ steht, aufweisen.

Ganz besonders bevorzugt sind wirkstoffhaltige Polymerteilchen, deren Polymerkomponente die oben genannten Monomeren (I) überhaupt nicht enthalten.

Besondere Vorteile der neuen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen

Von besonderer Bedeutung für eine breite Anwendung der wirkstoffhaltigen Polymerpartikel ist der Umstand, dass die chemische Zusammensetzung der diese Wirkstoffteilchen aufbauenden Polymeren seit Jahrzehnten als Dragierlack in pharmazeutischen Rezepturen bekannt ist. So ist der Weg dieser Polymeren im Körper bestens untersucht. Die hier angewandten Polymeren unterscheiden sich von den als Dragierlack eingesetzten Produkten im wesentlichen im Molekulargewicht. In den wirkstoffhaltigen Kunststoffpartikeln kommen kürzere Polymere zum Einsatz. Erfahrungsgemäß kann man von diesen kürzeren Ketten einen noch besseren Abbau erwarten. Hinzu kommt, dass aufgrund der hohen Aufnahmefähigkeit der Polymerpartikel für den Wirkstoff der Anteil an Polymer bezogen auf den Wirkstoff sehr gering ist, z.B. < 1 Gew% (siehe Beispiel 2).

Interessant ist auch, dass die wirkstoffhaltigen Kunststoffpartikel in ihrem Ausgangs pH- Bereich, z.B. pH 3 bei carboxylgruppenhaltigen Polymerteilchen sehr stabil sind, während sie beim Wechsel auf pH 7 den Wirkstoff praktisch augenblicklich frei geben.

Prinzipiell ist es möglich, 2 verschiedene wirkstoffhaltige Polymerpartikel mit 2 sich störend beeinflussenden Wirkstoffen in derselben, wässrigen Dispersion anzuwenden, wenn diese Wirkstoffe in Wasser unlöslich sind und die Dispersionen nur geringe Mengen an Emulgator enthalten. Selbstverständlich muß die Herstellung der beiden wirkstoffhaltigen Polymerteilchenarten getrennt erfolgen

Von Bedeutung ist auch, dass die Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymerpartikel auch mit sehr empfindlichen Wirkstoffen durchgeführt werden kann, da die Einarbeitung der Wirkstoffe in die Polymerteilchen in der Regel durch einfaches Schütteln bei Raumtemperatur erfolgt.

Besonders hervorzuheben ist der Umstand, dass diese wirkstoffhaltigen Polymerpartikel bestens zur Verabreichung von Flüssigkeiten und Ölen geeignet sind. Einerseits läßt sich auf diesem Wege die Menge des Wirkstoffs durch die vorgegebene Verdünnung der Dispersion auf ein vorgegebene, einfach zu dosierende Menge (10Tropfen, 1 Meßlöffel etc) einstellen, andererseits ist erstmals eine einfache, alkoholfreie Verabreichung von wasserunlöslichen flüssigen Wirkstoffen und Essenzen möglich.

Die Erfindung beinhaltet also auch ein Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass 1 Teil Polymerisat einer wässrigen Polymerdispersion aus einem Vinylpolymerisat, das aus 10- 80 Gew% Amino- und/oder Carboxylgruppen enthaltenden Monomeren aufgebaut ist und das in einem Teil des pH- Bereichs von 0- 10 unlöslich ist und in einem anderen Teilbereich löslich ist, das zu > 50 Gew% aus Polymeren mit einem Molekulargewicht < 100.000 Daltons besteht, mit 3- 1000 Teilen Wirkstoff angequollen wird, wobei wirkstoffhaltige Polymerteilchen in einem Größenbereich von 20nm- 8µm gebildet werden und diese wirkstoffhaltigen Polymerpartikel appliziert werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, stellen jedoch keine Einschränkung dar.

- Die Beispiele D1- D3 beschreiben die Synthese der pH- sensitiven Polymerdispersionen am Beispiel carboxylgruppenhaltiger Polymerer,
- 5 Beispiele 1- 4 beschreiben die Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymerpartikel, Beispiel 5 beschreibt die Freisetzung des Wirkstoffs aus diesen Partikeln.

- Beispiel D1 Synthese einer feinteiligen, carboxylgruppenhaltigen Polymerdispersion mit einheitlicher Teilchengröße
- 10 In einem gerührten Reaktor werden 0,1g Natriumlaurylsulfat in 500g Wasser vorgelegt. Nach Zugabe von 50g einer 1%igen Lösung von Kaliumperoxodisulfat in Wasser wird bei 80°C eine Mischung aus
- 15 105g Methylmethacrylat,
 105g Methacrylsäure,
 0,6g 2- Ethylhexylthioglykolat,
 0,2g Natriumlaurylsulfat,
 2g Wasser
- innerhalb von 3h bei 80°C unter Argon zudosiert. Danach wird eine weitere h bei 80°C gerührt. Nach Filtration über ein feinmaschiges Siebgewebe wird eine feinteilige Dispersion erhalten. Feststoffgehalt: 27 %, pH. 3, Teilchendurchmesser 0,15µm.
- 20

- Beispiel D2 Synthese einer hoch quellbaren, carboxylgruppenhaltigen Polymerdispersion nach dem Saatlatexverfahren.
- 25 In einer Apparatur gemäß Beispiel D1 werden 20g der Dispersion D1 in 600g einer 1%igen Lösung von Kaliumperoxodisulfat in Wasser vorgelegt. Hierzu dosiert man bei 75°C eine Mischung aus 85g Methylmethacrylat, 85g Methacrylsäure, 7g Butanthiol, 0,2g Natriumlaurylsulfat und 3,7g Wasser.
- 30 Nach Ende des Zulaufs wird eine auf 40°C erwärmte Lösung von 0,14g Kaliumperoxodisulfat und 0,12g Natriumlaurylsulfat in 40g Wasser zudosiert. Danach wird 1h bei 80°C gerührt.
- Nach Filtration erhält man eine Dispersion mit einem Feststoffgehalt von 21%, pH 3, Teilchengröße ca. 0,5µm. Die Polymerteilchen sind sehr einheitlich, sie sedimentieren, lassen sich aber einfach wieder aufschütteln. Das Molekulargewicht von > 90% der Polymeren ist < 10.000 Daltons.
- 35 Lösungsversuch bei Wechsel des pH:
- Tropft man die Dispersion D2 in eine Phosphatpufferlösung pH 7,0, so lösen sich die Teilchen innerhalb von 30s vollständig auf.
- 40

Beispiel D3

Synthese einer feinteiligen, hoch quellbaren, carbo-
version.

Entsprechend dem Verfahren gemäß Beispiel D1 wird eine Lösung von 0,24g Kaliumperoxodisulfat und 0,11g Natriumlaurylsulfat in 525g Wasser vorgelegt. Hierzu dosiert man bei 80°C 3g einer Mischung aus 74g Methylmethacrylat, 73g Methacrylsäure, 0,28g 2-Ethylhexylthioglykolat, 0,2g Natriumlaurylsulfat und 2g Wasser. Danach werden 6,5g Butanthiol dem Rest der Mischung zugegeben und diese Mischung innerhalb von 2h in die Vorlage dosiert.

10 Schließlich wird der Ansatz bei reduziertem Druck ($p = 500 \text{ mbar}$) desodoriert. Man erhält eine feinteilige Dispersion, Feststoff: 23,4 %, pH 3, Teilchengröße ca. $0,1 \mu\text{m}$. Beim Eintropfen in Phosphatpuffer pH 7,0 lösen sich die Teilchen in 1s auf.

15

Einarbeitung von 2-Phenylpropanol (1) als Modellwirkstoff:

Beispiel 1

Wirkstoff/ Polymerverhältnis= 14,3/ 1

20 2,0g Dispersion D2 (enthaltend 0,42g Polymer), 0,1g Natriumlaurylsulfat, 40g Wasser und 6,0g 2-Phenylpropanol (1) werden in einer 50ml Laborflasche 4h über Kopf gedreht. Man erhält eine stabile Dispersion mit einer Teilchengröße von ca. 1,2µm.

Beispiel 2

Wirkstoff/ Polymer- Verhältnis= 128,6 / 1

25 1,0g der wirkstoffhaltigen Dispersion gemäß Beispiel 1, enthaltend 0,125 g 2-Phenylpropanol (1) und 0,00875g Polymer, werden mit 10g Wasser und 1,0g 2-Phenylpropanol (1) 4h über Kopf gedreht. Man erhält eine stabile Dispersion mit einer Teilchengröße von 2,5µm (einheitlich).

30 Nach 14 Tagen Stehen bei RT ist die Dispersion sedimentiert. Durch kurzes Schütteln erhält man wieder eine homogene Dispersion.

Beispiel 3

Wirkstoff/ Polymer- Verhältnis= 40,8/ 1

0,109g der Dispersion gemäß D3 werden mit 5mg Natriumlaurylsulfat in 7,8g Wasser und 1,016g 2-Phenylpropanol (1) 2h über Kopf gedreht. Man erhält eine stabile, feinteilige wirkstoffhaltige Polymerdispersion.

Beispiel 4

Wirkstoff/ Polymer- Verhältnis= 3/ 1

1,2g Dispersion D1 werden mit 10mg Natriumlaurylsulfat, 7,0g Wasser und 1,0g 2-Phenylpropanol (1) über Kopf gedreht. Man erhält eine stabile, feinteilige Dispersion.

40

10

Beispiel 5 Freisetzung des Wirkstoffs durch pH- Änderung

Man tropft die 1,2 μm großen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen gemäß Beispiel 1 in eine Phosphatpufferlösung pH 7,0. Die Teilchen lösen sich innerhalb von 1s.

Man wiederholt den Versuch mit den 2,5 μm großen wirkstoffhaltigen Polymerteilchen gemäß Beispiel 2. Auch diese Teilchen lösen sich bei pH 7,0 innerhalb von 1s.

Patentansprüche

1. Wirkstoffhaltige Polymerteilchen, enthaltend ein Vinylpolymerisat aus
10- 80 Gew% Amino- und/oder Carboxylgruppen enthaltenden
5 Monomeren, das in einem Teil des pH- Bereichs von 0- 10 unlöslich ist und in
einem anderen Teilbereich löslich ist, dadurch gekennzeichnet, dass diese
wirkstoffhaltigen Polymerteilchen
 - pro Teil Vinylpolymerisat 3- 1000 Teile Wirkstoff enthalten,
 - eine Teilchengröße im Bereich 20nm - 8µm aufweisen und
 - 10 - das Vinylpolymerisat zu > 50 Gew% aus Polymeren mit einem
Molekulargewicht < 100.000 Daltons aufgebaut ist.
2. Wirkstoffhaltige Polymerteilchen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
15 dass diese Teilchen in Form einer wässrigen Dispersion mit einem Wassergehalt
von 20- 99,9 Gew% vorliegen.
3. Wirkstoffhaltige Polymerteilchen gemäß den Ansprüchen 1 und 2,
dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerkomponente aus
 - A) 20- 90 Gew.% Alkylestern der Acryl- und/oder Methacrylsäure,
 - 20 B) 80- 10 Gew.% Monomeren mit Carboxylgruppen und/oder Aminogruppen,
 - C) 0- 40 Gew.% weiteren, mit A) und B) copolymerisierbaren Monomeren
besteht.
4. Wirkstoffhaltige Polymerteilchen gemäß den Ansprüchen 1- 3, dadurch
25 gekennzeichnet, dass die Polymerkomponente zu > 90 Gew.% aus Polymeren
mit einem Molekulargewicht < 20.000 Daltons aufgebaut ist.
5. Wirkstoffhaltige Polymerteilchen gemäß den Ansprüchen 1- 4, dadurch
30 gekennzeichnet, dass als Wirkstoffe flüssige oder ölige Substanzen mit einer
Wasserlöslichkeit < 10g / L zum Einsatz kommen.
6. Verfahren zur Applikation von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass
eine wässrige Polymerdispersion enthaltend ein Vinylpolymerisat, das aus
10- 80 Gew.% Amino- und/oder Carboxylgruppen enthaltenden Monomeren
35 aufgebaut ist und das in einem Teil des pH- Bereichs von 0- 10 unlöslich und in
einem anderen löslich ist, das zu > 50 Gew.% aus Polymeren mit einem
Molekulargewicht < 100.000 Daltons besteht, in einem pH- Bereich, in dem das
Polymere unlöslich ist, mit 3- 1000 Teilen Wirkstoff pro Teil Polymer angequollen
wird, wobei wirkstoffhaltige Polymerteilchen in einem Größenbereich von
40 20nm- 8µm gebildet werden, die dann als wirkstoffhaltige Polymerpartikel
appliziert werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/003493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/32 A61K47/48 C08F220/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C08F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 808 174 B (NOE, CHRISTIAN; KREUTER, JOERG) 26 November 1997 (1997-11-26) claim 1; examples 1,4 -----	1-6
A	DE 43 28 069 A1 (HENNING BERLIN GMBH, 12099 BERLIN, DE) 23 February 1995 (1995-02-23) cited in the application column 3, line 33 - line 34; claims 1,4 -----	1-6
A	DE 19 44 693 A1 (BANKER, DR. GILBERT S; GOODMAN, DR. HARRIS; BANKER, GILBERT S., DR., LAF) 30 April 1970 (1970-04-30) claims 3,10; table 4 -----	1-6
A	US 5 985 573 A (HENNINK ET AL) 16 November 1999 (1999-11-16) claim 6; tables 1,3 -----	1-6
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2005

Date of mailing of the international search report

14/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Krail, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/003493

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 225 581 A (KREUTER ET AL) 30 September 1980 (1980-09-30) cited in the application claim 1; example 2 -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/003493

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0808174	B	26-11-1997	AT 239508 T AU 4613796 A DE 59610423 D1 EP 0808174 A1 JP 11511731 T US 6165988 A WO 9624377 A1	15-05-2003 27-08-1996 12-06-2003 26-11-1997 12-10-1999 26-12-2000 15-08-1996
DE 4328069	A1	23-02-1995	AU 7654094 A WO 9505806 A1 ZA 9405892 A	21-03-1995 02-03-1995 10-03-1995
DE 1944693	A1	30-04-1970	CA 927282 A1 FR 2017311 A5 GB 1278817 A IL 32929 A JP 56000406 B MY 48373 A US RE28316 E US 3629392 A	29-05-1973 22-05-1970 21-06-1972 29-08-1973 08-01-1981 31-12-1973 21-01-1975 21-12-1971
US 5985573	A	16-11-1999	AT 294875 T AU 7342296 A EP 0859857 A1 JP 2001508641 T WO 9715680 A1	15-05-2005 15-05-1997 26-08-1998 03-07-2001 01-05-1997
US 4225581	A	30-09-1980	CH 614856 A5 CH 618352 A5 AU 503982 B2 AU 1220876 A BE 839748 A1 DE 2611143 A1 DK 105076 A ,B, FR 2304326 A1 GB 1544107 A JP 1451720 C JP 51118823 A JP 62059088 B NL 7602717 A ,B, US 4269821 A ZA 7601695 A	28-12-1979 31-07-1980 27-09-1979 22-09-1977 20-09-1976 14-10-1976 21-09-1976 15-10-1976 11-04-1979 25-07-1988 19-10-1976 09-12-1987 22-09-1976 26-05-1981 26-10-1977

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K47/32 A61K47/48 C08F220/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C08F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 808 174 B (NOE, CHRISTIAN; KREUTER, JOERG) 26. November 1997 (1997-11-26) Anspruch 1; Beispiele 1,4 -----	1-6
A	DE 43 28 069 A1 (HENNING BERLIN GMBH, 12099 BERLIN, DE) 23. Februar 1995 (1995-02-23) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 33 - Zeile 34; Ansprüche 1,4 -----	1-6
A	DE 19 44 693 A1 (BANKER, DR. GILBERT S; GOODMAN, DR. HARRIS; BANKER, GILBERT S., DR., LAF) 30. April 1970 (1970-04-30) Ansprüche 3,10; Tabelle 4 ----- -/-	1-6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Juni 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Krail, G

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 985 573 A (HENNINK ET AL) 16. November 1999 (1999-11-16) Anspruch 6; Tabellen 1,3 -----	1-6
A	US 4 225 581 A (KREUTER ET AL) 30. September 1980 (1980-09-30) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiel 2 -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003493

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0808174	B	26-11-1997	AT 239508 T	15-05-2003
			AU 4613796 A	27-08-1996
			DE 59610423 D1	12-06-2003
			EP 0808174 A1	26-11-1997
			JP 11511731 T	12-10-1999
			US 6165988 A	26-12-2000
			WO 9624377 A1	15-08-1996
DE 4328069	A1	23-02-1995	AU 7654094 A	21-03-1995
			WO 9505806 A1	02-03-1995
			ZA 9405892 A	10-03-1995
DE 1944693	A1	30-04-1970	CA 927282 A1	29-05-1973
			FR 2017311 A5	22-05-1970
			GB 1278817 A	21-06-1972
			IL 32929 A	29-08-1973
			JP 56000406 B	08-01-1981
			MY 48373 A	31-12-1973
			US RE28316 E	21-01-1975
			US 3629392 A	21-12-1971
US 5985573	A	16-11-1999	AT 294875 T	15-05-2005
			AU 7342296 A	15-05-1997
			EP 0859857 A1	26-08-1998
			JP 2001508641 T	03-07-2001
			WO 9715680 A1	01-05-1997
US 4225581	A	30-09-1980	CH 614856 A5	28-12-1979
			CH 618352 A5	31-07-1980
			AU 503982 B2	27-09-1979
			AU 1220876 A	22-09-1977
			BE 839748 A1	20-09-1976
			DE 2611143 A1	14-10-1976
			DK 105076 A ,B,	21-09-1976
			FR 2304326 A1	15-10-1976
			GB 1544107 A	11-04-1979
			JP 1451720 C	25-07-1988
			JP 51118823 A	19-10-1976
			JP 62059088 B	09-12-1987
			NL 7602717 A ,B,	22-09-1976
			US 4269821 A	26-05-1981
			ZA 7601695 A	26-10-1977